

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



Rec'd PCT/PTO 25 JAN 2005



(43) Date de la publication internationale
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/010984 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/50

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002384

(22) Date de dépôt international : 28 juillet 2003 (28.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09530 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 Avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUIM-
BERTEAU, Florence [FR/FR]; 3 Route de la Garenne,
F-33450 Montussan (FR). CASTAN, Catherine [FR/FR];
Le Verger du Gontey, 55 chemin du May, F-69530 Or-
lienas (FR). MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42 rue Hector
Berlioz, Le Bois Saint-Rambert, F-69009 Lyon (FR).
SOULA, Gérard [FR/FR]; 33 rue Nungesser, F-69330
Meyzieu (FR).

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 65/67 rue
de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 8 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: MICROCAPSULES WITH MODIFIED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLES WITH LOW SOLUBILITY FOR ORAL
DELIVERY

(54) Titre : MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPES ACTIFS PEU SOLUBLES POUR ADMINISTRA-
TION PER OS

(57) Abstract: The invention concerns microcapsules for reliably modified release and adapted to industrial reproduction of an active principle hardly water-soluble, other than anti-hyperglycemia agents Each of said microcapsules comprises a core of hardly soluble active principle and a coating film applied on the core. Their mean diameter is less than 1000 microns. The coating film contains a film-forming polymer (P1) insoluble in gastrointestinal tract fluids, a water-soluble polymer (P2), a plasticizer (PL), and optionally a lubricating surfactant (TA). Said coating film represents at least 4 % p/p of dry matter of their total weight, and its components P1, P2, PL satisfy the following characteristics: dry weight mass fraction of P1 relative to the total coating weight ranging between 40 and 90 %; dry matter weight fraction of PL/P1+P2 ranging between 15 and 60 %; dry matter weight fraction of PL/P1+PL ranging between 1 and 30 %. The invention also concerns the uses of said microcapsules in galenic formulation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des microcapsules permettant la libération modifiée de façon fiable et industriellement reproductible d'un principe (PA) peu soluble dans l'eau, à l'exclusion des anti-hyperglycémifiants. Chacune de ces microcapsules comprend un coeur de PA peu soluble et une pellicule d'enrobage appliquée sur le coeur. Leur diamètre moyen est inférieur à 1000 microns. La pellicule d'enrobage contient un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal; un polymère hydrosoluble (P2); un plastifiant (PL); et éventuellement un agent tensioactif (TA) lubrifiant. Cette pellicule d'enrobage représente au moins 4 % p/p sec de leur masse totale, et ses composants P1, P2, PL satisfont aux caractéristiques suivantes : fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90%; fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 %; fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 %. L'invention concerne aussi les applications desdites microcapsules en galénique.

WO 2004/010984 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP03/02384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 670 112 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A., MILAN (IT)) 12 June 1992 (1992-06-12) claims 1-5, 8-12 examples page 6, line 20 - page 7, line 3 page 7, line 18 - line 27 page 8, line 1 - page 10, line 6 page 12, line 3 - line 21 ---	1-13
X	EP 0 709 087 A (FLAMEL) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application claims examples 4-6 --- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2004

Date of mailing of the international search report

09/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02384

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 May 2002 (2002-05-23) cited in the application claims 1,6,9-13 ----	1-13
X	US 4 748 023 A (E. TAMAS ET AL.) 31 May 1988 (1988-05-31) claims column 4, line 18 - line 37 ----	1-13
X	US 4 321 253 A (M. L. BEATTY) 23 March 1982 (1982-03-23) claims examples 1-7 ----	1-13
X	FR 2 313 915 A (G. CORNEILLE) 7 January 1977 (1977-01-07) claims ----	1-13
A	EP 0 207 041 A (GALEPHAR) 30 December 1986 (1986-12-30) claims page 10, line 26 -page 11, line 6 page 12, line 18 - line 31 examples ----	1-13
P,X	WO 02 094285 A (FLAMEL) 28 November 2002 (2002-11-28) claims 1,4-6,9 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/02384

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2670112	A	12-06-1992	IT 1227899 B	14-05-1991
			DE 3943242 A1	28-06-1990
			FR 2670112 A1	12-06-1992
EP 709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1	19-04-1996
			AT 188117 T	15-01-2000
			AU 3807795 A	06-05-1996
			BR 9509286 A	14-10-1997
			CA 2160762 A1	19-04-1996
			DE 69514192 D1	03-02-2000
			DE 69514192 T2	13-07-2000
			EP 0709087 A1	01-05-1996
			ES 2140641 T3	01-03-2000
			WO 9611675 A2	25-04-1996
			IL 115646 A	16-07-2000
			JP 10509427 T	14-09-1998
			US 6022562 A	08-02-2000
			ZA 9508762 A	09-05-1996
WO 0239984	A	23-05-2002	FR 2816840 A1	24-05-2002
			AU 2079602 A	27-05-2002
			CA 2428782 A1	23-05-2002
			EP 1333816 A2	13-08-2003
			WO 0239984 A2	23-05-2002
US 4748023	A	31-05-1988	HU 187215 B	28-11-1985
			BE 898888 A1	13-08-1984
			CH 661659 A5	14-08-1987
			DE 3490030 T	21-02-1985
			DK 457984 A	25-09-1984
			FI 843773 A	26-09-1984
			FR 2559389 A1	16-08-1985
			GB 2143734 A ,B	20-02-1985
			WO 8402843 A1	02-08-1984
			JP 60500213 T	21-02-1985
			NL 8420009 A	03-12-1984
			NO 843563 A	07-09-1984
			SE 458092 B	27-02-1989
			SE 8404804 A	25-09-1984
			SU 1535369 A3	07-01-1990
US 4321253	A	23-03-1982	AR 227201 A1	30-09-1982
			AT 370994 B	25-05-1983
			AT 362781 A	15-10-1982
			AU 529965 B2	30-06-1983
			AU 7441681 A	01-04-1982
			BA 97157 B1	28-12-1998
			BE 890028 A1	22-02-1982
			BG 42000 A3	15-09-1987
			CA 1137414 A1	14-12-1982
			CH 650674 A5	15-08-1985
			CS 225845 B2	13-02-1984
			DD 201644 A5	03-08-1983
			DE 3132614 A1	19-05-1982
			DK 372181 A ,B,	23-02-1982
			ES 8303091 A1	01-05-1983
			FI 812574 A ,B,	23-02-1982
			FR 2488798 A1	26-02-1982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 03/02384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4321253	A	GB 2082539 A ,B	10-03-1982
		GR 74983 A1	12-07-1984
		HK 43786 A	20-06-1986
		HU 188679 B	28-05-1986
		IE 51506 B1	07-01-1987
		IL 63617 A	30-11-1984
		IN 156538 A1	31-08-1985
		IT 1138161 B	17-09-1986
		JP 1634206 C	20-01-1992
		JP 2048525 B	25-10-1990
		JP 57075986 A	12-05-1982
		KE 3626 A	16-05-1986
		KR 8600513 B1	02-05-1986
		LU 83572 A1	14-04-1982
		MX 5731 A	01-11-1993
		MY 59786 A	31-12-1986
		NL 8103902 A ,B,	16-03-1982
		NO 812827 A ,B,	23-02-1982
		NZ 198106 A	16-12-1983
		PH 17125 A	01-06-1984
		PL 232141 A1	15-03-1982
		PT 73555 A ,B	01-09-1981
		RO 82679 A1	23-05-1984
		SE 448819 B	23-03-1987
		SE 8104974 A	23-02-1982
		SU 1364226 A3	30-12-1987
		YU 201781 A1	30-04-1984
		ZA 8105793 A	25-08-1982
FR 2313915	A	FR 2313915 A1	07-01-1977
EP 207041	A	LU 85943 A1	13-01-1987
		EP 0207041 A2	30-12-1986
WO 02094285	A	FR 2825023 A1	29-11-2002
		WO 02094285 A1	28-11-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/ISA/03/02384

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 670 112 A (POLI INDUSTRIA CHIMICA S.P.A., MILAN (IT)) 12 juin 1992 (1992-06-12) revendications 1-5, 8-12 exemples page 6, ligne 20 - page 7, ligne 3 page 7, ligne 18 - ligne 27 page 8, ligne 1 - page 10, ligne 6 page 12, ligne 3 - ligne 21	1-13
X	EP 0 709 087 A (FLAMEL) 1 mai 1996 (1996-05-01) cité dans la demande revendications exemples 4-6	1-13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 janvier 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/1993/02384

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 mai 2002 (2002-05-23) cité dans la demande revendications 1,6,9-13 ---	1-13
X	US 4 748 023 A (E. TAMAS ET AL.) 31 mai 1988 (1988-05-31) revendications colonne 4, ligne 18 - ligne 37 ---	1-13
X	US 4 321 253 A (M. L. BEATTY) 23 mars 1982 (1982-03-23) revendications exemples 1-7 ---	1-13
X	FR 2 313 915 A (G. CORNEILLE) 7 janvier 1977 (1977-01-07) revendications ---	1-13
A	EP 0 207 041 A (GALEPHAR) 30 décembre 1986 (1986-12-30) revendications page 10, ligne 26 - page 11, ligne 6 page 12, ligne 18 - ligne 31 exemples ---	1-13
P,X	WO 02 094285 A (FLAMEL) 28 novembre 2002 (2002-11-28) revendications 1,4-6,9 -----	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux numéros de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02384

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2670112	A	12-06-1992	IT 1227899 B DE 3943242 A1 FR 2670112 A1	14-05-1991 28-06-1990 12-06-1992
EP 709087	A	01-05-1996	FR 2725623 A1 AT 188117 T AU 3807795 A BR 9509286 A CA 2160762 A1 DE 69514192 D1 DE 69514192 T2 EP 0709087 A1 ES 2140641 T3 WO 9611675 A2 IL 115646 A JP 10509427 T US 6022562 A ZA 9508762 A	19-04-1996 15-01-2000 06-05-1996 14-10-1997 19-04-1996 03-02-2000 13-07-2000 01-05-1996 01-03-2000 25-04-1996 16-07-2000 14-09-1998 08-02-2000 09-05-1996
WO 0239984	A	23-05-2002	FR 2816840 A1 AU 2079602 A CA 2428782 A1 EP 1333816 A2 WO 0239984 A2	24-05-2002 27-05-2002 23-05-2002 13-08-2003 23-05-2002
US 4748023	A	31-05-1988	HU 187215 B BE 898888 A1 CH 661659 A5 DE 3490030 T DK 457984 A FI 843773 A FR 2559389 A1 GB 2143734 A , B WO 8402843 A1 JP 60500213 T NL 8420009 A NO 843563 A SE 458092 B SE 8404804 A SU 1535369 A3	28-11-1985 13-08-1984 14-08-1987 21-02-1985 25-09-1984 26-09-1984 16-08-1985 20-02-1985 02-08-1984 21-02-1985 03-12-1984 07-09-1984 27-02-1989 25-09-1984 07-01-1990
US 4321253	A	23-03-1982	AR 227201 A1 AT 370994 B AT 362781 A AU 529965 B2 AU 7441681 A BA 97157 B1 BE 890028 A1 BG 42000 A3 CA 1137414 A1 CH 650674 A5 CS 225845 B2 DD 201644 A5 DE 3132614 A1 DK 372181 A , B, ES 8303091 A1 FI 812574 A , B, FR 2488798 A1	30-09-1982 25-05-1983 15-10-1982 30-06-1983 01-04-1982 28-12-1998 22-02-1982 15-09-1987 14-12-1982 15-08-1985 13-02-1984 03-08-1983 19-05-1982 23-02-1982 01-05-1983 23-02-1982 26-02-1982

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR03/02384

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4321253 A		GB 2082539 A ,B GR 74983 A1 HK 43786 A HU 188679 B IE 51506 B1 IL 63617 A IN 156538 A1 IT 1138161 B JP 1634206 C JP 2048525 B JP 57075986 A KE 3626 A KR 8600513 B1 LU 83572 A1 MX 5731 A MY 59786 A NL 8103902 A ,B, NO 812827 A ,B, NZ 198106 A PH 17125 A PL 232141 A1 PT 73555 A ,B RO 82679 A1 SE 448819 B SE 8104974 A SU 1364226 A3 YU 201781 A1 ZA 8105793 A	10-03-1982 12-07-1984 20-06-1986 28-05-1986 07-01-1987 30-11-1984 31-08-1985 17-09-1986 20-01-1992 25-10-1990 12-05-1982 16-05-1986 02-05-1986 14-04-1982 01-11-1993 31-12-1986 16-03-1982 23-02-1982 16-12-1983 01-06-1984 15-03-1982 01-09-1981 23-05-1984 23-03-1987 23-02-1982 30-12-1987 30-04-1984 25-08-1982
FR 2313915 A	07-01-1977	FR 2313915 A1	07-01-1977
EP 207041 A	30-12-1986	LU 85943 A1 EP 0207041 A2	13-01-1987 30-12-1986
WO 02094285 A	28-11-2002	FR 2825023 A1 WO 02094285 A1	29-11-2002 28-11-2002